



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88668** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00
A61P 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 12576	(72) Винахідник(и): Гордіна Марина Андріївна (UA), Орловський Віктор Феліксович (UA)
(22) Дата подання заявки: 28.10.2013	(73) Власник(и): СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.03.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2014, Бюл.№ 6	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНОЇ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ НА ФОНІ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D

(57) Реферат:

Спосіб лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з метаболічним синдромом, шляхом призначення базисної терапії, за умов наявності гіповітамінозу D хворим додатково призначають холекальциферол у дозі 2000 МО на добу впродовж 6 місяців перорально під контролем вмісту 25(OH)D у плазмі крові.

UA 88668 U

Корисна модель належить до області медицини, а саме до кардіології, і може бути використана для лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з метаболічним синдромом.

За даними ВООЗ (2011 р.), щорічні втрати від серцево-судинних захворювань в світі складають 17,5 млн. людських життів, причому смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) займає 1-ше місце. Згідно з статистичними даними в Україні зареєстровано майже 9 млн. пацієнтів з ІХС. Серед європейських країн - Україна посідає одне з провідних місць за показником смертності населення від ІХС (66,8 %, працездатного населення - 53,8 % серед всіх хвороб системи кровообігу) та перше місце за показником раптової серцевої смертності від ІХС у віці від 0 до 64 років (143,78/100 000 населення) [Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика // Здоров'я України. - 2009. - № 3/1. - с. 34-35]. Тому питання лікування ІХС є одним із найактуальніших у сучасній кардіології.

Як відомо, ІХС - це патологічний стан, що характеризується абсолютним або відносним порушенням кровопостачання міокарду внаслідок атеросклеротичного ураження коронарних артерій серця. В останній час все більше фактів вказують на те, що патогенетичною основою атеросклерозу та ІХС є не лише ізольована гіперхолестеринемія та порушення в обміні ліпідів, а комплекс факторів, який поєднує метаболічні та функціональні порушення з проатерогенною дією, а також взаємодія зовнішніх та генетичних чинників [Коваленко В.Н. Метаболический синдром: природа, механизмы развития, возможности энзимотерапии в его профилактике и лечении / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, В.В. Братусь // "Журн. НАМН України". - 2011. - т. 17, № 2 - С. 158-173]. Згідно з експериментальними та епідеміологічними дослідженнями останніх років, одним з таких чинників є дефіцит вітаміну D. Загальновідомо, що вітамін D приймає участь у метаболізмі кальцію та відіграє важливу роль у фізіології кісткової тканини. Але дослідження показали, що рецептори до активної форми вітаміну D (VDR) - кальцитріолу присутні в багатьох тканинах організму людини, зокрема в кардіоміоцитах, ендотеліальних та гладеньком'язових клітинах судин [Somjen D. 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds / D. Somjen, Y. Weisman, F. Kohen, et al. // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 1666-1671]. VDR рецептори функціонують як в ядрах клітин як фактор, що впливає на транскрипцію близько 3 % геному людини, так і в плазматичних мембранах як модулятор експресії генів та активності ряду фізико-хімічних процесів [Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D // Педиатрия. 2011. - Том 90/№ 6. - С. 113-119]. Гормон вітаміну D-кальцитріол відіграє важливу роль в фізіології серцево-судинної системи шляхом інгібування проліферації гладеньких м'язів судин, пригнічення кальцифікації судин, зниження продукції прозапальних цитокінів та збільшення протизапальних, регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [Zittermann A. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease / A. Zittermann, R. Koerfer // Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. - 2008. - Vol. 11. - P. 1-6].

Супутні захворювання, такі як цукровий діабет 2 типу та метаболічний синдром, у пацієнтів з ІХС потребують адекватної корекції, оскільки їх наявність підвищує ризик прогресування коронарної хвороби та виникнення фатальних ускладнень.

Основним завданням медикаментозної терапії ІХС є покращення якості життя та зменшення ризику ускладнень - раптової смерті, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, а також усунення симптомів захворювання (нападів стенокардії). Сучасні рекомендації з лікування ІХС включають застосування антитромботичних препаратів, препаратів, що нормалізують ліпідний обмін, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, β -блокаторів та нітратів [ESC Guidelines, 2006].

Однак, ці схеми лікування не впливають на зменшення субклінічного запалення та усунення інсулінорезистентності, як основних факторів прогресування атеросклерозу у пацієнтів з поєднаною патологією ІХС та метаболічним синдромом.

Згідно з епідеміологічними дослідженнями, у пацієнтів з низьким рівнем вітаміну D (25(OH)D) частіше виникають ускладнення ІХС - інфаркт міокарда та серцева недостатність [Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / D. Martins, M. Wolf, D. Pan [et al.] // Arch. Intern. Med. - 2007. - Vol. 167(11). - P. 1159-1165; A prospective study of 25-hydroxyvitamin D in relation to risk of myocardial infarction in men / E. Giovannucci, Y. Liu, B.W. Hollis, [et al.] // Arch. Intern. Med. - 2008. - Vol. 168. - P. 1174-1180]. Також за умов гіповітамінозу D прогресує атеросклеротичне враження судин під впливом інсулінорезистентності та збільшення рівня прозапальних цитокінів на фоні зниження синтезу протизапальних [Brewer L.C. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function / L.C. Brewer, E.D. Michos, J.P. Reis // Curr. Drug Targets. - 2011. - Vol. 12(1) - p. 54-60].

У залежності від концентрації 25(OH)D у плазмі крові розрізняють наступні стани: оптимальний - ≥ 90 -100 нмоль/л (36-40 нг/мл), нормальний - 75-90 нмоль/л (30-36 нг/мл), недостатність - 50-75 нмоль/л (21-29 нг/мл), дефіцит - менш ніж 50 нмоль/л (20 нг/мл) [Holick M.F. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences / M.F. Holick, T.C. Chen // Am. J. Clin. Nutr. - 2008. - Vol. 87, № 4. - P. 1080S-1086S].

Одним із методів кардіопротекції, пригнічення субклінічного запалення та зменшення інсулінорезистентності периферичних тканин, а також зменшення ризику ускладнень ІХС є корекція гіповітамінозу D [Gunta S.S. The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease / S.S. Gunta, R.I. Thad Hani, R.H. Мак // Nat. Rev. Nephrol. - 2013. - Vol. 9(6) - P. 337-347; Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial / Belenchia A.M., Tosh A.K., Hillman L.S., [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. - 2013. - Vol. 97(4) - P. 774-781].

Найближчим аналогом розробленого методу є спосіб комплексної терапії хворих на ІХС у поєднанні з метаболічним синдромом (патент України на корисну модель № 59573 МПК (2011.01) А61К 31/00, 2011 р.), який полягає у тому, що до базисної терапії додатково призначають цукрознижуючий препарат метформін, контроль за ефективністю лікування здійснюється шляхом визначення показників вуглеводного обміну, інсулінорезистентності, факторів запалення.

Недоліками найближчого аналога є протипоказання до призначення метформіну пацієнтам із серцевою недостатністю, що має місце у хворих на ІХС. Також з обережністю метформін застосовується при прийомі пацієнтами препаратів групи β -блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, що входять до базисного лікування ІХС, внаслідок можливого гіпоглікемічного ефекту. Хворим з метаболічним синдромом рекомендоване дієтичне харчування із зниженням калорійності та збільшення фізичної активності, які при прийомі метформіну можуть призвести до гіпоглікемії. Даний спосіб лікування метаболічного синдрому позитивно впливає на метаболізм глюкози та на зменшення інсулінорезистентності, але має ряд протипоказань та можливих ускладнень при застосуванні у пацієнтів із ІХС.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу лікування ІХС у поєднанні з метаболічним синдромом у хворих із діагностованим гіповітамінозом D шляхом додаткового призначення до базисної терапії холекальциферолу, що дозволяє здійснити корекцію дефіциту вітаміну D та досягти терапевтичного ефекту у зменшенні субклінічного запалення та збільшенні чутливості периферичних тканин до інсуліну.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування ІХС у поєднанні з метаболічним синдромом шляхом призначення базисної терапії, згідно з корисною моделлю, хворим за умов наявності гіповітамінозу D, додатково призначають холекальциферол у дозі 2000 МО на добу впродовж 6 місяців перорально під контролем вмісту 25(OH)D у плазмі крові.

Холекальциферол - синтетичний вітамін D3, ідентичний ендогенному, який утворюється в організмі під дією сонячних променів. Холекальциферол має більш виражену фізіологічну активність порівняно з ергокальциферолом (вітамін D2). Призначення холекальциферолу дозволяє здійснити корекцію гіповітамінозу D, що має позитивний вплив на зменшення інсулінорезистентності, пригнічення субклінічного запалення, збільшення толерантності до фізичного навантаження, зменшення ризику ускладнень ІХС, не має протипоказань до призначення пацієнтам із коморбідним перебігом ІХС та метаболічного синдрому і дозволяє уникнути таких побічних ускладнень, як гіпоглікемія.

Спосіб здійснюють таким чином.

Пацієнтам із діагностованим гіповітамінозом D додаткового до базисної терапії, яка включає антитромботичні препарати, препарати, що нормалізують ліпідний обмін, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, β -блокатори та нітрати, призначають холекальциферол у дозі 2000 МО на добу впродовж 6 місяців перорально. Таке призначення проводять під контролем базового рівня 25(OH)D та його динаміки через 3 та 6 місяців від початку лікування. Інсулінорезистентність розраховують за допомогою індексу HOMA-IR, чутливість до інсуліну - за QUICKI індексом.

У всіх пацієнтів (65 чол.) із поєднаною патологією ІХС та метаболічного синдрому нами було діагностовано гіповітаміноз D, причому середній рівень 25(OH)D був на рівні дефіциту ($43,8 \pm 1,82$ нмоль/л). На фоні призначення 2000 МО холекальциферолу на добу впродовж 6 місяців перорально у 72,4 % пацієнтів вдалось досягнути нормального рівня вітаміну D у плазмі крові. Через 6 місяців від початку лікування рівень СРБ та ІЛ-6 знизився більш ніж у 2 рази, концентрація ФНП- α зменшилась на 45 %. Нами було зареєстроване достовірне зниження рівня гіперінсулінемії, зменшення індексу інсулінорезистентності HOMA-IR та збільшення індексу чутливості периферичних тканин до інсуліну QUICKI у пацієнтів, що отримували

холекальциферол, на відміну від хворих, яким було призначене лише базисне лікування ІХС. Толерантність до фізичного навантаження, за результатами коридорного тесту 6-хвилинної ходи (6MWT), достовірно зросла у пацієнтів, які отримували терапію, направлену на корекцію гіповітамінозу D, порівняно з хворими з базисним лікуванням ІХС.

- 5 Приклад. Хвора М., 56 років, госпіталізована зі скаргами на стискаючі болі за грудиною, які іррадіювали у ліву руку та ліву лопатку, виникали при фізичному навантаженні (хода до 500 м), знімалися 1-2 таблетками нітрогліцерину, задуху при ходьбі, загальну слабкість, серцебиття. Неодноразово лікувався амбулаторно та в стаціонарі з приводу ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії. Має ознаки метаболічного синдрому. Приймає інгібітори
- 10 ангіотензинперетворюючого ферменту (лізіноприл в дозі 10 мг/добу), антиагреганти (аспірин - 75 мг/добу), нітрогліцерин при нападах стенокардії. При госпіталізації ЧСС - 82 уд/хв, АТ - 160/90 мм рт. ст. Рівень 25(ОН)D - 24,99 нмоль/л, СРБ - 5,9 мг/л, ФНП-α -5,13 пг/мл, ІЛ-6-48,32 пг/мл, глюкоза - 3,4 ммоль/л, інсулін - 40,5 мкЕД/мл, НОМА-ІR-6,12 од., QUСKІ-0,29 од., дистанція 6MWT-398 м. Пацієнту призначено наступні групи препаратів: антиагреганти (аспірин,
- 15 клопідогрель), інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (лізіноприл), статини (аторвастатин), бета-блокатор (бісопролол), холекальциферол 2000 МО. Через 6 місяців від початку лікування отримані наступні результати: 25(ОН)D - 55,8 нмоль/л, СРБ - 2,6 мг/л, ФНП-α - 3,96 пг/мл, ІЛ-6-38,93 пг/мл, глюкоза - 4,0 ммоль/л, інсулін - 30,8 мкЕД/мл, НОМА-ІR-5,5 од., QUСKІ-0,29 од., дистанція 6MWT-512 м. Хворій було рекомендовано в подальшому упродовж 2
- 20 місяців продовжити курсове лікування холекальциферолом у дозі 2000 МО на добу з визначенням концентрації 25(ОН) D через 2 місяці.

- 25 Таким чином, застосування запропонованого способу лікування ІХС, поєднаної з метаболічним синдромом у хворих із діагностованим гіповітамінозом D, дозволяє досягти терапевтичного ефекту у зменшенні субклінічного запалення та збільшенні чутливості периферичних тканин до інсуліну, а також збільшення толерантності до фізичного навантаження за результатами тесту 6-хвилинної ходи.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 30 Спосіб лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з метаболічним синдромом, шляхом призначення базисної терапії, який **відрізняється** тим, що за умов наявності гіповітамінозу D, хворим додатково призначають холекальциферол у дозі 2000 МО на добу впродовж 6 місяців перорально під контролем вмісту 25(ОН)D у плазмі крові.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601